Aus dem Krebsinstitut der Charité, Berlin.
Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Ferd. Blumenthal

Ueber Elektrolyte bei bösartigen Geschwülsten

Ein kritisches Referat

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von
Martin Müller-Stüler jr.
aus Berlin

Tag der Promotion: 1. März 1933

BERLIN
Druckerei des Studentenwerks Berlin, e. V., Berlin N 24, Johannisstraße 1
1 9 3 3

232

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Gocht
Referent: Geh.-Rat Prof. Dr. Ferd. Blumenthal
Korreferent: Prof. Dr. Rössle

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ueber Elektrolyte bei bösartigen Geschwülsten.

Im Lauf der phylogenetischen Entwicklung haben die Lebewesen Regulatoren ausgebildet, deren jeder einen Schritt zur Befreiung des Organismus vom umgebenden Milieu bedeutet. Isoionie, Isosmie und Isothermie wurden erworben. Die Erhaltung der Isoionie ist phylogenetisch die älteste Regulation. Die Stabilität des Elektrolytgleichgewichtes ist für jede Zelle lebensnotwendig; ohne sie ist die Erhaltung der Zellstruktur rein physikalisch unmöglich. Darüber hinaus benutzt — teleologisch gedacht — der Organismus den Mechanismus der Elektrolytregulation, um durch geringe Änderungen an den Elektrolytgleichgewichten die kolloidale Struktur der Zellen und Gewebe und damit ihre Funktionsfähigkeit im Sinne der einheitlichen Organisation und der koordinierten Arbeit zu beeinflussen. Von Bedeutung hierfür ist, daß das System der Elektrolyte mit dem der endokrinen Drüsen und dem vegetativen Nervensystem funktionell gekoppelt ist. (Synergismus von Adrenalin, Sympathicus und Calcium und von Vagus und Kalium).

Aus dem einheitlichen Organisationsplan des Körpers erscheint die bösartige Geschwulst weitgehend ausgeschaltet („Autonomie"). Es erhebt sich die Frage, wieweit die einzelnen Steuerungen des Körpers den bösartigen Tumor beeinflussen. Von pathologisch-anatomischer Seite ist Gefäß- und Nervenversorgung der Tumoren untersucht worden (Goldmann[1]), physiologische Untersuchungen haben den Einfluß der endokrinen Drüsen und des vegetativen Nervensystems klarzustellen versucht.

Im Folgenden sollen die Elektrolytverhältnisse der bösartigen Geschwulst und ihres Trägers besprochen werden.

Die Bedeutung der Elektrolyte für den Organismus ist von Zondek[2] in einer Gesamtdarstellung beschrieben worden. Ich berufe mich im Folgenden hauptsächlich auf seine

Arbeit und kann daher die allgemeinen Erörterungen in wenige Sätze fassen.

1. Die Wirkung der Elektrolyte auf die Kolloide ist sehr verschieden je nachdem, ob es sich um hydrophile oder hydrophobe Kolloide handelt.

a) Hydrophobe Kolloide werden in Lösung gehalten durch ihre elektrische Aufladung gegenüber ihrem Lösungsmittel. Elektrolyte wirken je nach ihrer gleichnamigen oder ungleichnamigen elektrischen Aufladung im Sinne der Erhaltung oder Entladung des elektrischen Potentials der Kolloidteilchen. Entladung bedeutet Erschütterung der Stabilität der kolloidalen Lösung, eventuell ihre Ausflockung. Die Ausfällung hydrophober Kolloide ist irreversibel, es genügen dafür geringe Mengen von Elektrolyten.

b) Die Lösung hydrophiler Kolloide ist abhängig von dem Grade der Quellung der kolloiden Teilchen. Dieser gehorcht den Gesetzen der Endosmose (Donnansche Membrangleichgewichte). Die Wirkung der Elektrolyte beruht bei den hydrophilen Kolloiden auf der Beeinflussung der Endosmose. Im alkalischen Medium sind die Kationen wirksam, im sauren die Anionen. Der Grad der Wirkung hängt bei gleichbleibender P_H nur von der Wertigkeit der Jonen ab (siehe die Versuche von Loeb, nach denen die Aufstellung der Hofmeisterschen Reihen auf einem Versuchsfehler beruhen soll). Doch mehren sich in letzter Zeit wieder Arbeiten, die für deren Richtigkeit sprechen. Hydrophile Kolloide können erst durch größere Salzmengen gefällt werden; ihre Ausfällung ist reversibel.

2. Im Organismus finden sich beide Kolloidarten vertreten. Es ist im Einzelfall oft schwer zu entscheiden, welchen Typ man vor sich hat, zumal zwischen beiden Gruppen fließende Übergänge vorkommen. So ist die Stellung der Nukleoproteide nicht ganz geklärt. Von den Zellipoiden ist das Lezithin hydrophil, das Cholesterin hydrophob. Die Eiweiße des Blutplasmas sind hydrophil. Es ist also nicht angängig, die Wirkung der Elektrolyte vereinfachend so zu deuten, als ob man nur hydrophile Kolloide vor sich habe. Wie kompliziert die Dinge liegen, zeigt z. B. eine Arbeit von Dresel und Sternheimer[3]. Auf hydrophile Eiweißkörper wirkt Kalium

quellend, Calcium entquellend. In reiner Lezithinlösung wirken K Cl und Ca Cl_2 beide erhöhend auf die Oberflächenspannung. In Cholesterin-Lezithin-Ringerlösung erhöht K Cl die Oberflächenspannung, Ca Cl_2 setzt sie herab. Ein äquilibriertes Jonengemisch Na : K : Ca macht keine Erhöhung oder Erniedrigung. Zudem beeinflussen sich Cholesterin und Lezithin gegenseitig in ihrer Löslichkeit.

Eine weitere Schwierigkeit zeigt sich im Folgenden: Loeb hatte die Richigkeit der Hofmeisterschen Reihen angezweifelt (s. o.). Seine Versuche ergaben, daß die Wirkung der Jonen auf hydrophile Kolloide nur von ihrer chemischen Wertigkeit, ihrer elektrischen Aufladung abhängt. Andrerseits zeigen Loebs[4] Versuche an Seeigeleiern für die Entwicklung der Eier neben der genannten Bedeutung der Jonenwertigkeit noch einen Unterschied in der Intensität der Wirkung, je nach ihrem Atomgewicht, ihrer Stellung im periodischen System. Eine weitere Warnung also für uns, Kolloidvorgänge in vitro am toten Material ohne weiteres denen am lebenden Organismus gleichzusetzen.

3. Nach den Vorstellungen von Dresel und Sternheimer, die Zondek für wahrscheinlich hält, wirken Elektrolyte an den Zellen vor allem auf die Zellipoide. (Daß nebenbei die Eiweißkolloide ebenfalls beeinflußt werden, wird damit nicht geleugnet.) Zondek kommt zu dem Schluß, daß möglicherweise die Zellipoide, Cholesterin und Lezithin nicht gleichmäßig in der Zelle verteilt sind, sondern Zentren bilden, die in einem Antagonismus stehen und an die vegetativen antagonistischen Regulatoren entsprechend gekoppelt sind, also der synergistische Komplex Vagus-Cholin-Kalium-Lezithin an das Lezithinzentrum, das System Sympathicus-Adrenalin-Calcium-Cholesterin an das Cholesterinzentrum. Eine solche Auffassung der Zellstruktur würde gut zu den Anschauungen von Moellendorfs passen. Dabei wird dann der regulative Reiz auf das eine Zellipoid auch auf das antagonistische eine Wirkung ausüben, da Cholesterin und Lezithin sich gegenseitig in ihrem Löslichkeitsgrad beeinflussen.

4. Man kann demnach die Wirkung der Elektrolyte auf den Organismus folgendermaßen schematisieren:

I. Wirkung auf Kolloide:

a) Die im Blut in relativ konstantem Verhältnis vorhandenen Kationen K ˙, Na ˙, Ca ˙ ˙, wirken an Orten alkalischer Reaktion auf den Lösungszustand der hydrophilen Kolloide. An Orten saurer Reaktion übernehmen die Anionen die Rolle der Kationen.

b) Kationen und Anionen wirken — in der Art verschieden nach ihrer positiven resp. negativen elektrischen Ladung, in der Intensität verschieden nach der Anzahl ihrer freien Elektronen — auf den Lösungszustand der hydrophoben Kolloide.

c) Die Beeinflussung eines Kolloids wirkt sofort auf die anderen im System vorhandenen Kolloide. (Die Löslichkeit hydrophober und hydrophiler Kolloide desselben Systems steht in umgekehrtem Verhältnis.)

d) Die Wirkung eines Elektrolytes hängt ab von seiner Konzentration am Wirkungsort. Die Konzentration daselbst kann hervorgerufen sein durch einen Nervenreiz, durch ehemische Affinität zu Stoffen, die am Wirkungsort vorhanden sind, durch physikalische Situationen im Sinne einer Adsorptionsmöglichkeit.

e) Die Elektrolyte beeinflussen und regulieren die P_H-verhältnisse des Körpers, extrazellulär und intrazellulär, und damit wieder ihre eigene Wirkungsmöglichkeit. Es sei erinnert an die Pufferung der Blut — P_H — durch die Anionen. Weiter sind ein gutes Beispiel die Untersuchungen von Kraus und Zondek[5], die nachweisen, daß erhöhter Kaliumgehalt des zellumgebenen Milieus aus den Zellen OH-Jonen abspaltet, also das Zellinnenmilieu saurer macht, und andrerseits erhöhter Calciumgehalt der Außenflüssigkeit aus den Zellen H ˙ Jonen herauszieht, d. h. die intrazelluläre Reaktion alkalischer macht. Die Bedeutung der P_H soll hier nicht erläutert werden, aber es sei hingewiesen auf ihre Wirkung auf die Löslichkeit der Kolloide; auf deren Ladung, und auf die Abhängigkeit fermentativer Prozesse von der P_H.

Der Lösungszustand der Kolloide bedeutet:

1. Die Größe der für chemische Vorgänge verfügbaren Oberflächen. Diese ist wichtig durch die an ihr erfolgenden Adsorptionen im Sinne von Konzentration chemisch aktiver

Stoffe. Man denke an die von Meyerhof und Warburg[6, 7] beschriebene Adsorptionskatalyse und deren Bedeutung für die Zelloxydationen.

2. Den Grad der Permeabilität für schwer diffusible Stoffe.

3. Die Menge der Lösungsmittel, vor allem also den Wassergehalt. Dieser ist ebenfalls wichtig für den Grad elektrolytischer Dissoziationen, für die Konzentration chemisch aktiver Stoffe im Sinne des Massenwirkungsgesetzes.

II. Abgesehen von der Wirkung der Elektrolyte auf den Lösungszustand der Kolloide liegt ihre Bedeutung:

1. In dem Einfluß auf den Wassergehalt des Organismus, soweit dieser nicht speziell in Kolloidsystemen gebunden ist (nach den Gesetzen der Makrosmose).

2. In den spezifischen Wirkungen.

Wie nun sich im einzelnen die Elektrolyte am Organismus an den Geweben und Zellen auswirken, das zu schildern, liegt nicht im Sinne dieser Arbeit. Wo es für das Verständnis der weiter unten erörterten Vorgänge an Tumoren nötig ist, wird ihre Wirkungsweise an Ort und Stelle besprochen werden.

Wenn die Wichtigkeit der Elektrolyte für den Organismus durch nichts anderes bewiesen wäre, müßten wir sie allein schon erkennen aus der Sorgfalt, mit der der Organismus die Konstanz der Elektrolytreaktionen zu erhalten sucht. Daß der Körper im Blute auf eine Kationenrelation $Na^{\cdot}$: $K^{\cdot}$: $Ca^{\cdot\cdot}$ im Verhältnis von 100 : 2 : 2, eine ähnliche wie die des Meereswassers, angewiesen ist, ist genügsam bekannt. Die Bedeutung dieser Kationenrelation erhält z. B. aus dem oben angegebenen Resultat der Arbeiten von Dresel und Sternheimer, das besagt, daß eine Lezithin-Cholesterin-Ringerlösung in ihrer Oberflächenspannung am wenigsten durch ein Kationengemisch von $Na^{\cdot}$. $K^{\cdot}$: $Ca^{\cdot\cdot}$ im Verhältnis von 100 : 2 : 2 verändert wird. Wir können uns gut vorstellen, daß die vom vegetativen System regulativ vorgenommenen (quantitativ ja geringen) Kationenverschiebungen in einem annähernd im Gleichgewicht befindlichen System am besten nach beiden Seiten hin wirken können. Neben der Erhaltung der Isoionie steht die ebenso sorgfältige Regulierung der Isotonie.

Während die Regulation der Jonenrelationen die kolloidale Plasma- und Gewebsstruktur gemäß den Gesetzen des Mikrosmose (Donnan sche Membrangleichgewichte) beeinflußt, beherrscht die Regulation der makrosmotischen Verhältnisse den Gesamtwasserhaushalt des Körpers. Beide Vorgänge sind innig miteinander verflochten. Wenn man in der letzten Zeit versucht hat, den makrosmotischen Vorgängen im Körper geringere Bedeutung zuzumessen, weil man etwa gesehen hatte, daß rote Blutkörperchen auch in hypertonischer K Cl-Lösung quellen (Zondek), so schießt man unsrer Meinung nach wieder weit über das Ziel hinaus, denn nicht umsonst hält der Körper an einem bestimmten osmotischen Gleichgewicht im Blute fest. (Schade[8].) Als Regulationsorgane für den Salzgehalt funktioniert einmal die Niere durch Ausscheidung überflüssiger Elektrolytmengen; zweitens müssen wir annehmen, daß jeweils aus dem Gewebe antagonistische Kationen ins Blut geworfen werden in dem Moment, wo ein Elektrolyt durch zu große Mengen das Gleichgewicht zu stören droht; drittens wissen wir, daß das Gewebe Salze aus dem Blut aufnehmen und stapeln kann.

Ob für die ganze Elektrolytregulation ein übergeordnetes Zentrum besteht, wissen wir nicht. Zondek will aber jedenfalls den endokrinen Drüse (z. B. Parathyreoiden) eine übergeordnete Stellung absprechen und nur eine synergistische Parallelwirkung zugestehen.

Wir haben uns in der Einleitung die Frage vorgelegt, wie weit in der vegetativen Steuerung, und zwar speziell in der durch Elektrolyte, Unterschiede zu finden sind zwischen Gesunden und Tumorkranken. Zahlreich sind die Arbeiten, die sich mit dieser Frage bereits befaßt haben. Wenn wir die Resultate dieser Arbeiten übersehen, so ergeben sich neben einer weitgehenden Übereinstimmung in einigen Punkten, stellenweise noch erhebliche Widersprüche.

Es findet sich da zunächst die Behauptung, daß im Blute des Tumorkranken eine Verschiebung des Kationengleichgewichtes vorhanden sei, und zwar eine Verschiebung des $K^{\cdot}:Ca^{\cdot\cdot}$ quotienten zugunsten des Kaliums. Waterman[9] hat 1922 im Blut Carcinomatöser eine Verminderung

des Calciumgehaltes bis zu 10 % und eine damit einhergehende relative Kaliumvermehrung beschrieben. Zondek (1. c.) hat die Schwierigkeit, ionisiertes Ca von chemisch gebundenen und undissoziiertem im Blut getrennt zu messen, ausführlich erläutert. Waterman benutzte eine indirekte Methode. Es ist genugsam beobachtet worden, daß die Reaktion im carcinomatösen Blut nach der alkalischen Seite hin verschoben ist. Waterman wandte hierauf die von Rona und György angegebene Formel für die Dissoziation von Calciumionen im Blut an, und errechnete danach für das alkalische Tumorblut eine Verminderung der freien Ca ˙ ˙ ionen. Tritt dazu, wie das nach Zondek (1. c.) der Fall ist, bei Verminderung eines Blutkations nicht nur eine relative, sondern auch eine absolute Vermehrung der antagonistischen Kationen, also vor allem des K ein, so resultiert ein hoher K : Ca quotient. Seit dieser Arbeit wird die Erhöhung dieses Quotienten in vielen Arbeiten unbedenklich als Tatsache hingenommen, und gibt Anlaß zu Spekulationen, ohne daß genügend Nachprüfungen vorgenommen worden sind (z. B. W. Meyer[10], Solowiew[11]). Es gibt nämlich durchaus Untersuchungen, die das Gegenteil zeigen. Wir möchten uns hier nicht auf die Arbeit von Rhodenburg und Krehbiel[12] berufen, die leider hierüber keinen Aufschluß geben kann, da dort der Mineralgehalt des Gesamtblutes untersucht worden ist, wodurch zum mindesten die K-werte durch den hohen K-gehalt der roten Blutkörperchen andere sind, als bei Untersuchungen am Serum und Plasma. Wohl aber behauptet eine statistische Arbeit von Margolin[13], daß der K : Ca quotient beim Carcinomatösen zumeist niedriger sei, als beim Gesunden, und zwar dann, wenn es sich bei den Tumorkranken um Vagotoniker handelt. Nach M. erkranken mehr Vagotoniker an Carcinom als Sympathikotoniker (im Verhältnis von 77 : 23 %) und aus seiner Statistik geht hervor, daß der K : Ca quotient beim Vagotoniker niedriger ist als beim Sympathikotoniker. Gerade diese Arbeit zeigt, wie skeptisch man vorläufig noch den Untersuchungen über Elektrolytverhältnisse gegenüberstehen muß, und wie dringend sie einer genauen Nachprüfung bedürfen. Sind doch die Angaben über den K : Ca quotienten beim Vagotoniker

in der Literatur sehr widersprechend. (Herzberger, Neuberger, Lubowski, Jansen, zit. bei Zondek). Zondek gibt an, daß bei der Mehrzahl der Vagotoniker eine Verminderung des Ca bis zu 7 mgr %, seltener eine Erhöhung bis zu 14 mgr % zu finden ist. Rein theoretisch möchte man ja mehr geneigt sein, aus dem Synergismus von K und Vagus für den Vagotoniker einen hohen K : Ca quotienten zu fordern. Doch muß man immer bedenken, daß die Elektrolytverhältnisse im Blut durchaus nicht immer mit den Elektrolytverhältnissen am Erfüllungsort, also an den Geweben übereinzustimmen brauchen. Wir wissen, daß der Körper die Elektrolytrelationen im Blut nach Möglichkeit konstant zu halten strebt. Als Regulatoren dafür funktionieren die Nieren und das Gewebe. Droht nun z. B. durch extreme Zufuhr eines Kations mit der Nahrung eine Vermehrung dieses Kations im Blut in einem Maße, daß die Niere die Eliminierung nicht leistet, so muß der Körper aus seinem Gewebe die nötige Menge antagonistischer Kationen nehmen. Wir würden in einem solchen Fall dann eine normale Kationenrelation im Blute haben bei gleichzeitiger Verarmung der Gewebe an den verbrauchten antagonistischen Elektrolyten (vgl. Keining und Hopf[14]). Das gleiche wäre der Fall, wenn ein krankhafter Prozeß zu einer Fixation z. B. des Ca an Bluteiweiß führte. Das Ca müßte dann aus den Geweben abwandern, diese daran verarmen, bei gleichzeitiger Erhöhung des Gesamt-Ca des Blutes. Solange nun nicht genaue Ergebnisse darüber vorliegen, wie der Blutgehalt Tumorkranker an ionisierten und dissoziationsfähigen Elektrolyten ist, wird man nichts Endgültiges zu dieser ganzen Frage sagen können.

Während also wegen dieser Widersprüche über die Elektrolytverhältnisse des Blutes Tumorkranker noch nichts Entscheidendes gesagt werden kann, sind die Angaben über den Elektrolytgehalt des Tumorgewebes selbst wenigstens etwas einheitlicher und genauer. Es ist bekannt, daß normales Epithelgewebe sich von dem anstoßenden Bindegewebe in seinem Elektrolytgehalt unterscheidet, dergestalt, daß Epithel viel Kalium, Bindegewebe viel Calcium bindet. (Waterman[9],

Lieber[15]). Waterman hat nun gezeigt, daß bei maligner Entartung des Epithels eine Entdifferenzierung der Keimblätter in ihrem Elektrolytgehalt stattfindet, so daß die vorher scharfen Unterschiede im K und Cagehalt sich verwischen.

Beebe und Buxton[16] haben beim Menschen, Clowes und Frisbie[17] an Tieren nachgewiesen, daß in schnellwachsenden Tumoren der Kaliumgehalt größer ist als der Calciumgehalt; im langsamwachsenden jedoch der Cagehalt größer ist als der Kgehalt. Rhodenburg und Krehbiel[12] kamen zu den gleichen Ergebnissen. Weiterhin konnten diese Autoren feststellen, daß es während des Wachstums maligner Tumoren zu einer allgemeinen Demineralisation des Körpers kommt bei gleichzeitiger Hypermineralisation des Tumors selbst. Dieser Vorgang war bei spontanen Tumoren wie bei transplantierten erkennbar. Er war aber auch zu beobachten, wenn gutartiges Gewebe transplantiert wurde und weiter wuchs. Ging das transplantierte Gewebe, ob gutartig oder bösartig, nach einiger Zeit zugrunde, so kam es zunächst zu einem Anstieg des Mineralgehaltes im Blute bis über die Norm, später aber kehrte dieser bis zu normalen Werten zurück.

Wichtig sind weiter die in dieser Arbeit veröffentlichten Befunde mikrochemischer Untersuchungen über die Elektrolytverteilung in den Tumorzellen selbst. Danach kommt Calcium im Zellkern wie im Protoplasma gleichmäßig vor. Das Verhältnis von intrazellulärem zu extrazellulärem Calcium ist 1 : 20. Kalium fand sich nur im Zellplasma, nicht im Kern. Das Verhältnis von intrazellulärem und extrazellulärem K betrug 1 : 5. Natrium lag im Kern und extrazellulär. Leider fehlen vergleichende mikrochemische Untersuchungen an normalen Zellen.

Gattley[18] fand mikrochemisch die intrazelluläre Verteilung von Calcium bei benignen und malignen Zellen nicht verändert.

In diesen Zusammenhang gehören weiter die Untersuchungsergebnisse von Bricker[19] und Lazarus, Lasnitzki[20] u. a., die für jedes junge und wachsende, nicht

nur maligne, Gewebe, einen stärkeren Wassergehalt und ein Überwiegen von Kalium über Calcium feststellten.

Diese Befunde kann man dahin zusammenfassen:

1. Tumorgewebe ist mineralreicher als normales Gewebe.

2. Wie jedes rasch wachsende Gewebe zeigt das Tumorgewebe einen hohen Kaliumgehalt, doch nimmt mit Verlangsamung des Wachstums der Calciumgehalt bis zum Überwiegen über das Kalium zu.

3. Wenn Epithel maligne entartet, kommt es zu einer Entdifferenzierung zwischen dem K-haltigen Epithel und dem Ca-reichen Bindegewebe.

4. Es ist deutlich, daß sich Punkt 2 und 3 schlecht vereinigen lassen, wenn man nicht annehmen will, daß es sich bei den von Waterman untersuchten Tumoren um ausgesprochen langsam wachsende gehandelt hat.

Weniger widersprechend als alle diese Arbeiten sind die Ergebnisse von Versuchen, durch Elektrolytmedikation das Wachstum der Tumore zu beeinflussen. Aus dem 1912 stammen bereits Versuche von Goldzieher[21], den transplantierten Tumor Ehrlich der Maus durch subcutane Injektionen von 5 % Calcium lact. oder Kalium citr. zu beeinflussen. Die Versuche ergaben eine deutliche Wachstumshemmung durch Calcium, eine ebenso deutliche Förderung durch Kalium. Am besten wirkte eine kombinierte Calcium-Parathyreoideamedikation. Gleiche Wirkungen berichtete Händel[22] von peroralem K und Ca gaben, sowohl bezüglich des Wachstums wie einer Minderung der Impfausbeute. Interessant ist dort auch die Mitteilung, daß ganz zellsalzarme Ernährung kaum einen Einfluß auf das Wachstum von Mäusecarcinom hat. Intraperitoneale Kalkzufuhr benutzten die Japaner Katase[23], Kawamura und Mizutami und sahen danach eine deutliche Verminderung der Impfausbeute von Carcinom und Sarkom.

Wenig zu verwerten ist wegen ihrer Kürze eine beiläufige Bemerkung von Rhodenburg und Krehbiel, die bei Injektionen von Calcium und Kalium gar keine Wirkung sahen. Dagegen berichten Kanematsu Sugiura und Stanley R. Benedikt[24], daß K_2CO_3 ebenso wie

Ca Cl_2 etwas, aber deutlich das Tumorwachstum verzögert. Na-Salze haben keinen Einfluß, ebensowenig K NO_3. Diese letzten Ergebnisse widersprechen also allen übrigen Erfahrungen über die Wirkung des Kaliums. Ich hoffe, nachher bei einer theoretischen Auseinandersetzung wenigstens andeuten zu können, wo die Ursache dafür liegen kann. Vorerst aber haben wir noch ein Elektrolyt zu betrachten, daß im biologischen Geschehen eine Sonderstellung gegenüber den übrigen Erdkalien einnimmt, das Magnesium. Als zweiwertiges Kation müßte es dem Calcium synergisch sein, ja, man könnte bei seinem höheren Atomgewicht eine noch größere Wirkung erwarten. Tatsächlich aber ähnelt die Mgwirkung auf Kolloide der der einwertigen Kationen. Eine sichere Erklärung dafür existiert bis jetzt nicht. Für den Organismus scheint (nach Zondek l. c.) das Mg als Kation keine, jedenfalls keine so große Rolle zu spielen wie die drei anderen Kationen, und nicht in das Regulationssystem der $Na^{\cdot}$, $K^{\cdot}$, $Ca^{\cdot\cdot}$ hineingefügt zu sein, da, um eine Magnesiumwirkung überhaupt zu erzielen, Dosen angewandt werden müssen, wie sie physiologisch nicht vorkommen. Wenn die Magnesiumwirkung auf Tumoren hier doch besprochen wird, so hat das seinen Grund darin, daß die hohen Mgdosen eben doch gerade die vegetative Elektrolytregulationen treffen können.

Sugiura und Benedikt (l. c.) sehen bei Mgkarbonat und Chlorid einen geringen, aber deutlichen beschleunigenden Effekt auf Tumorwachstum. Dem widersprechen die allerdings reichlich kritiklosen Arbeiten von Delbet, der gefunden haben will, daß die Halogene des Magnesium das Entstehen von Krebs verhinderten bei Kaninchen, deren Gallenblasen künstlich mit Gallensteinen beschickt worden waren. Delbet bleibt dabei jeden vollgültigen Beweis schuldig, daß es sich bei den Kontrolltieren wirklich um Krebs handelt und nicht um Granulationsgewebe. Ebenso wenig konnten uns Delbets Erörterungen über Zusammenhänge zwischen Tumorhäufigkeit und geographischen Vorkommen von Magnesium überzeugen. Weiterhin sah der Autor bei einem anscheinend sehr geringen Material, das perorale wie subkutane Behandlung mit Mghalogenen das Wachstum von Impftumoren hemmte und die Passage durch 2 magnesium-

behandelte Tiere die Virulenz der Tumoren vernichtete. So ist es nicht weiter zu verwundern, daß die Ergebnisse von Itami [25] entgegengesetzt lauten. Er berichtet. intravenöse $MgCl_2$ medikation beeinflusse weder das Tumorwachstum, noch verhindere sie das Auftreten von Spontan-Tumoren.

Sehr zahlreich sind die Versuche, mit anderen Elektrolyten als den obenbeschriebenen, besonders Schwermetallen, eine Tumortherapie zu betreiben. Auf diese einzugehen, liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit. Wir haben uns beschränkt, diejenige Elektrolyte zu besprechen, die an den physiologischen Regulationsmechanismus des Körpers beteiligt sind und haben gefragt, ob diese beim Tumorkranken gestört seien. — Es mag auffallen, daß bisher fast ausschließlich von Kationen die Rede war. Den Anionen ist aber in diesem Zusammenhang wenig nachgeforscht worden. Es soll hierüber erst weiter unten gesprochen werden.

Wenn im Folgenden theoretische Betrachtungen angestellt werden, so müssen wir, wie schon oben geschehen, noch einmal darauf hinweisen, daß es nur Vermutungen sind, die, jede einzeln, noch bewiesen werden müssen, und daß es uns nicht erlaubt erscheint, auf einer solchen Vermutung gleich große Theorien aufzubauen.

Rhodenburg und Krehbiel (l. c.) hatten beobachtet, daß bei Tieren mit Impftumoren die Verschiebungen im Elektrolythaushalt nach dem Absterben des Tumors wieder zurückgingen. Sie hatten daraus schließen wollen, daß die Elektrolytverschiebungen immer nur sekundäre seien, und ihnen deshalb ein dispositioneller Charakter für die Tumorenentstehung abzusprechen sei. Wir haben uns dieser Beweisführung nicht anschließen können. Bei den Tieren, bei denen bei der Rückbildung des Tumors eine Rückkehr der Elektrolytwerte zur Norm beobachtet wurde, handelte es sich um Impftumoren. Nun darf aber nach unserer Meinung bei der Beurteilung von Impftumoren eins nicht vergessen werden: allgemein anerkannt ist heute, daß zur spontanen Tumorentstehung und zum Tumorwachstum eine allgemeine Dispostion gehört. Wollen wir uns mit dieser Annahme nicht in Widerspruch setzen zu der Tatsache, daß die Transplantation maligner Geschwülste auch auf zweifellos ganz normale

nicht disponierte Tiere häufig genug gelingt, so sind wir zu dem Ausweg gezwungen, mit Auler [26] anzunehmen, daß mit dem transplantierten Tumor selbst Stoffe verimpft werden, die in dem bisher normalen Tier eine Umstimmung im Sinne einer allgemeinen Disposition hervorrufen.

Daß tatsächlich derartige Vorgänge bei der Tumortransplantation eine Rolle spielen, hat Auler nachweisen können für Stoffe, die den Abbau der Blut- und Gallenfarbstoffe beim geimpften Tier im Sinne der von Auler inaugurierten dispositionellen Stoffwechselstörung verändern.

Wenn nun Rhodenberg und Krehbiel bei spontanen wie Impftumoren die gleichen Veränderungen im Elektrolytgehalt beobachtet haben, so ist damit nichts mehr gesagt, als daß eben in diesem Moment, wo der Tumor da ist und wächst, die gleiche Situation im Körper vorliegt. Nicht aber ist gesagt, daß, weil beim tumorgeimpften Tier die Elektrolytverhältnisse abnorm sind, während sie vor der Impfung normal waren, daß beim Auftreten eines Spontantumors dasselbe geschehen sein muß. Gerade darüber fehlen Untersuchungen. Und so ist mit der zitierten Arbeit nur bewiesen worden, daß mit der Tumorimpfung Elektrolytveränderungen im Sinne einer Disposition vorhanden sind. Eher schon scheint uns gegen den dispositionellen Charakter der Elektrolytverschiebungen zu sprechen, daß auch transplantiertes gutartiges Gewebe die gleichen Veränderungen hervorruft.

Daß beim Tumorproblem die Forschung sich vorzugsweise mit den Kationen unter den Elektrolyten beschäftigt, mag in der primitiven Annahme seinen Grund haben, daß im Körper durchweg ein alkalisches Milieu vorhanden sei. Wir halten aber diese Bevorzugung der Kationen auf keinen Fall für berechtigt. Denn einmal trifft die elektive Wirkung der Kationen nur für ein alkalisches Milieu und nur für hydrophile Kolloide zu, und wir hoffen, oben deutlich genug gesagt zu haben, daß auch hydrophobe Kolloide und zwar in gewichtigem Ausmaß, am Aufbau der Zellen beteiligt sind. Und es ist keineswegs zu verteidigen, die alkalische Reaktion, wie sie im Blute zweifellos besteht, auch ohne weiteres für die Zellen und das zellnahe Milieu anzunehmen. Vielfach wer-

den saure Stoffe intrazellulär gebildet oder passieren im Ausscheidungswege die Zellen. Und produziert nicht gerade der uns hier interessierende maligne Tumor große Quantitäten von Milchsäure? Wir müssen nun annehmen, daß an solchen Stellen saurer Reaktion nicht mehr die Kationen, sondern die Anionen die Kolloidzustände regulieren. Zweitens aber beeinflußt die Menge der Anionen auch die Quantität der Kationen, wie das für das Blut zum Ausdruck gebracht wird durch den R o n a schen Quotienten. Drittens regulieren, wie oben schon beschrieben, die Anionen die P_H, auf deren Bedeutung nicht hingewiesen zu werden braucht. Viertens beeinflussen die Anionen den Wasserhaushalt des Körpers in entscheidender Weise. Und zuletzt scheinen die Anionen noch mehr als die Kationen spezifische Einflüsse auf fermentative Vorgänge auszuüben.

Daß trotzdem verhältnismäßig wenig Untersuchungen über die Anionenwirkung auf Tumoren vorliegen, ist sehr zu bedauern. H ä n d e l sah (l. c.) durch Phosphatfütterung (Na_2 HPO_4 undNa H_2 PO_4) keine Beinflussung der Impfausbeute der Wachstumsgeschwindigkeit. A u l e r [27] dagegen sah bei peroraler Verabreichung von Zuckerphosphatgemischen dauernd eine deutliche Hemmung des Tumorwachstums. Er führte diese Wirkung auf die Puffereigenschaft der Phosphate zurück, die die Abbauverhältnisse der Kohlenhydrate und Blutgallenstoffe im Darm veränderten.

Weiterhin wäre es denkbar, daß manche Widersprüche der Autoren über die Wirkung bestimmter Kationen ihren Grund haben könnten in der Verschiedenheit der angewandten Anionen. Es sei hier daran erinnert, daß S c h a d e [28] für die Quellung des Bindegewebes bei Anwesenheit von Neutralsalzen eine Reihe aufgestellt hat für die Anionenwirkung, die vom Karbonat über Phosphat-Sulfat-Chlorid-Bromid-Nitrat zum Jodid ansteigt. Weiter weisen auf die Zusammenhänge zwischen Anionen und Wasserhaushalt Arbeiten von E m b d e n [29] und seiner Schule. Er stellt fest, daß der Vorgang der Quellung und Entquellung der Muskelzelle weitgehensten Einfluß auf den Ablauf des Zellstoffwechsels hat. Bei Quellung kommt es zu einem gesteigerten Zerfall der organischen Phosphorverbindungen i n den Zellen,

verbunden mit Austritt aus der Zelle und gleichzeitigem Eintritt von Chlor in die Zelle. Bei Entquellung kommt es zu einer gesteigerten Synthese der Phosphorverbindungen und gleichzeitiger Speicherung von Laktacidogen. Auch wenn wir keine näheren Erklärungen wissen, das eine müssen wir als Tatsache hinnehmen, daß der Wasserhaushalt für die Tumorzelle von weittragendster Bedeutung ist, und wir vermuten, daß in ihrem Wasserhaushalt die Tumorzelle therapeutisch angreifbar sein wird.

In manchen Arbeiten (Solowiew, Bauer, Meyer l. c. l. c.), die die Erniedrigung der Oberflächenspannung bei Tumoren zum Thema hatten, und aus ihr das expansive Wachstum der Tumoren erklären zu können glaubten, ist der erhöhte K : Ca quotient des Blutes und der K-reichtum des Tumorgewebes zur Erklärung der beobachteten Herabsetzung der Oberflächenspannung herangezogen worden. Wir haben dazu weiter nichts zu sagen, als auf unsere obigen Ausführungen hinzuweisen, die die Unsicherheit der hier bereits erklärend verwandten Zustände beleuchtet haben. Noch weniger aber wird man Bestimmtes darüber aussagen können, worauf nun im einzelnen die an sich ja deutlichen Wirkungen der Elektrolyte beruhen. Nur schwer und bisher selten genug wird man unterscheiden können, ob durch das Elektrolyt rein kolloidale Veränderungen hervorgerufen werden, oder ob es sich um Wirkungen handelt, die sich auf den speziell chemischen Charakter des Elektrolytes begründen. Solches in vivo zu unterscheiden, dürfte oft genug unüberwindliche Schwierigkeiten machen. Einmal greifen bei den hydrophilen Kolloiden schon in vitro rein chemische Vorgänge ein, wenn es zu Verbindungen zwischen Elektrolyt und Kolloid kommt, die durch besondere Löslichkeit oder Unlöslichkeit gekennzeichnet sind. Dann aber mag auch oft genug ein einfaches Parallellaufen mehrerer Wirkungen das Bild komplizieren. So hat z. B. Lasnitzki (l. c.) auf die Doppelrolle des Kaliums aufmerksam gemacht, als er ihm neben seiner quellenden Wirkung auf die Zellkolloide eine spezifisch gärungsaktivierende Fähigkeit zuschrieb. — Weiterhin wird man die Wirkung der Elektrolyte auf die intrazelluläre und extrazelluläre P_H berücksichtigen müssen. W. Meyer (l. c.) hat

so die „Erfolge“ der Calciumtherapie zu erklären gesucht durch die Azidosemachende Wirkung des Calciums. Der große Einfluß der P_H auf die Aktivität der Fermente ist bekannt. Wachstumsaktivierende Fermente sind ebenfalls genugsam bekannt. Warum soll es da ausgerechnet die durch Kalium und Fettsäuren und andere Stoffe im Experiment bewirkte Herabsetzung der Oberflächenspannung sein, die das exzessive Wachstum der Tumoren verschuldet? Wer in diesem Haufen unsicherer Möglichkeiten nach Grundlagen für Theorien sucht, dem könnte dabei leicht einmal eine sichere Unmöglichkeit unterlaufen. Gewiß sind all diese Wirkungsmöglichkeiten da, aber man sollte sie erst bis ins Feinste untersuchen, ehe man wirtschaftspolitische Forderungen stellt wie Delbet. Manche andere Möglichkeiten sind meines Wissens bisher überhaupt nicht diskutiert worden. So hat Auler [30] darauf aufmerksam gemacht, daß Tumorkranke häufig teils schon lange vor, teils erst nach Eintritt der Tumorerkrankung, allergische Symptome aufweisen. Ob man die Überempfindlichkeiten mit Recht der Vagotonie unterordnen kann, lassen wir dahingestellt. Wir möchten unsererseits nur aufmerksam machen darauf, daß für Allergiker oftmals ein Calciummangel des Blutes behauptet worden ist, und auf die Erfolge der Calciumtherapie bei Überempfindlichkeiten. Weiterhin hat Auler nachgewiesen, daß der Tumorträger sich dem Tumoreiweiß gegenüber im Zustand der Anaphylaxie befindet. Nun sind in der Schittenhelmschen Klinik von Bürger und Schlomka [31] Untersuchungen geführt worden über das Verhalten der Blut- und Organelektrolyte während der Sensibilisierung und beim anaphylaktischen Schock. Uns hat daran vor allem die Beobachtung interessiert, daß der Kgehalt des Blutes während der Sensibilisierung etwas erhöht ist und während des anaphylaktischen Schockes rapide ansteigt. Gleichsinnig ist vielleicht die klinische und experimentelle Erfahrung zu deuten, daß Calciuminjektkionen den anaphylaktischen Schock mildern oder sogar unterdrücken können. Nun wird niemand die Elektrolytverschiebungen beim Allergiker und Anaphylaktischen als die Ursachen der Allergie und Anaphylaxie auffassen dürfen, oder die Allergie als Ursache der Tumorentstehung, wir können

nur sagen, daß alle diese Faktoren zusammen einem dynamischen System angehören können, sich gegenseitig bedingend und beeinflussend. An einem oder vielen nicht sicher bekannten Punkten haben dann auch die Elektrolyte ihren Angriffspunkt.

Es war weiterhin oben besprochen worden, daß die Reaktion des Tumorkranken Organismus nach der alkalischen Seite orientiert ist. Die Alkalität des Blutes wird beim Tumorkranken höher gefunden als beim Normalen. Daß daran die Kationen, vor allem das Calcium mitwirken, ist aus dem Ro n a schen Quotienten zu ersehen. Die Rolle der Anionen für die Pufferung ist bekannt. Es muß somit daran gedacht werden, daß der ja tatsächlich beobachtete Einfluß der Elektrolyte auf den Tumor zum Teil seinen Weg nimmt über Verschiebungen der Reaktion nach der alkalischen oder sauren Seite hin. Ein Autor, W. M e y e r (l. c.), ist tatsächlich so weit gegangen, die Erzeugung einer Acidose als die Therapie des Krebses zu bezeichnen. Mancherlei Beobachtungen konnte er sogar recht glaubhaft unter diesen Gesichtspunkt einordnen, wie etwa die gelegentliche Hemmung des Tumorwachstums durch Fieber oder Calciummedikation (Fieber-Calciumacidose).

Wir möchten, wie wiederholt gesagt, derartigen Vorgängen eine Mitbeteiligung an Tumorgenese, Leben und Heilung zugestehen; doch sehen wir neben einem solchen Gesichtspunkt wie etwa dem, der die Acidose als wichtig erscheinen läßt, noch zuviel andere, für die sich ebenso viel anführen läßt, als daß wir bisher einem unter diesen irgendwelchen Vorrang geben könnten.

Weiter möchten wir auf eine Arbeit von A u l e r [32] aufmerksam machen, die zeigt, daß die Gerinnungsverhältnisse des Fibrinogens beim Tumorkranken abnorm sind. Fibrinogen und Fibrin sind für den Stoffwechsel des Tumors von außerordentlicher Wichtigkeit, insofern als sie als sehr starke Gärungsaktivatoren den pathologischen Gärungshaushalt der Tumorzelle führend beeinflussen. Nun wird die Rolle der Elektrolyte, vor allem des Calciums, für die Fibrinbildung seit langem diskutiert. Bei Blockade des Calciums ist eine normale Fibringerinnung im Blute nicht möglich. Ferner

wird behauptet, daß Fibrinogen durch Alkalientziehung in Fibrin umgewandelt wird. Nach Auler ist im Tumor ein Stoff nachweisbar, der durch atomaren H in Fibrin übergeführt wird. Wir sehen also, hier ist wieder ein Punkt, an dem die Elektrolyte entscheidend in das Leben des Tumors eingreifen.

Anders noch als durch den fibrinartigen gärungsaktivierenden Stoff und das Fibrin selbst greifen die Elektrolyte in den Gärungshaushalt der Tumorzellen ein. Jedes Ferment ist in seiner Wirksamkeit abhängig von der Wasserstoffionenkonzentration seines Milieus und hat sein Optimum bei einer ganz bestimmten P_H. Auch wenn im einzelnen nur wenig über die Gärungsfermente der Tumorzelle bekannt ist, wird die Bedeutung der Elektrolyte in diesem Punkt evident, sobald man bedenkt, daß die Elektrolyte eben für die P_H-Regulation verwandt werden. Weiterhin kann ihnen auch eine spezifische Wirkung auf die Gärung zukommen. So schreibt — wie schon erwähnt — Lasnitzki dem intrazellulären Kalium eine gärungsfördernde Wirkung zu.

Zum Schluß möchten wir noch ganz allgemein über die Elektrolytenmedikation beim Carcinom folgendes sagen: In keiner Arbeit ist ernsthaft diskutiert worden, ob die positive oder negative Wirkung eines Elektrolytes wirklich am Tumor selbst angreift, Ist es wirklich nötig, daran zu erinnern, daß perorale Salzmedikation Darmreizungen und Diarrhöen machen kann mit Wasserverarmung des Körpers, oder daß fortgesetzte Salzgaben zum Gegenteil, zur Wasserretention, führen, über deren Bedeutung genug gesagt ist? Wird überhaupt geprüft, ob eine perorale Salzfütterung wirklich zu einem Salzanstieg bei dem Versuchstier führt? Es sollte doch z. B. allein die große Menge der Kalziumpräparate des Handels daran erinnern, wie schwer es ist, Kalzium wirklich zur Aufnahme zu bringen.

Dagegen ist m. W. keinerseits daran gedacht worden, daß Lichtbestrahlungen den Kalziumspiegel des Blutes erheblich und für lange erhöht (Rothmann und Callenberg[33]), daß vielleicht über diesen Weg eine Wirkung durch Strahlenbehandlung läuft.

Weiterhin wird übersehen, daß Elektrolytbeigaben den Abbau der Nahrungsstoffe verändern können oder die Resorption im Darm beeinflussen können.

Alle diese und noch manche nicht genannte Folgen sind theoretisch möglich. Als primum movens mag oft genug tatsächlich das verabfolgte Elektrolyt wirken; aber der Weg der Wirkung und die Frage, ob es sich überhaupt um eine spezifische Wirkung handelt, ist schwer zu übersehen und sollte in Zukunft vorsichtiger diskutiert werden.

Wir hatten die Absicht, im Vorhergehenden alles Hauptsächliche darüber zusammenzustellen, was unser heutiges Wissen über die Wirkung der Elektrolyte an Tumorkranken kennt. Dieses reicht gerade so weit, um sagen zu können, daß beim Tumorkranken Veränderungen im Elektrolytsystem vorhanden sind oder vorhanden sein können. Ob diese primär oder sekundär sind, mußten wir dahingestellt sein lassen. Uns ist weiterhin wahrscheinlich geworden, daß Beeinflussungen der Tumoren durch Elektrolytmedikationen möglich sind. Damit dürfen wir auch vorläufig theoretisch annehmen, daß der Organismus durch die Elektrolytregulation noch auf den Tumor Einfluß nehmen kann. Wie jedoch im speziellen jeder der biologisch wichtigen Elektrolyte wirkt, darüber läßt sich bisher wenig Sicheres sagen.

Anhangweise geben wir die Ergebnisse von Versuchen, die im Institut für Krebsforschung, Charité, Berlin, gemacht wurden um der Frage willen, ob beim karcinomatösen Kranken die Ausscheidung von Kalium und Kalzium im Urin Besonderheiten gegenüber der des Gesunden zeigt. Es sind die Urine von 16 Patienten untersucht worden, von denen 7 an Mammakrebsen, 5 an Uteruskrebsen, 1 an einem Carcinom des Ovariums, 1 an einem Krebs des Gesichts, 1 an einem Magencarcinom und eine an einem Sarkom des Beckens litten. Die Untersuchungen wurden nach der Mikromethodik ausgeführt, wie sie von Pinkussen in seiner „Mikromethodik“ angegeben wird. Die hier angeführten Werte sind in mg % ausgedrückt. Die Kranken erhielten während der Untersuchungszeit die gewöhnliche Kost. Es wurden die Untersuchungen teils täglich, teils in mehrtägigen

Nr. 1 Frau Klbg. Mamma—Ca.	
K.	Ca.
0,15	0,03
0,25	0,03
0,12	0,04
0,16	0,03
0,12	0,02
0,24	0,03
0,87	0,02
0,16	0,04
0,13	0,02
0,14	0,01
0,23	0,03
0,20	0,02
0,18	0,02
0,27	0,02
0,16	0,04
0,21	0,02
0,18	0,03
0,16	0,03
0,22	0,05
0,25	0,03
0,26	0,02
0,25	0,04
0,16	0,03
0,22	0,03
0,28	0,02
25×5,47	0,71
mittl. Wert 0,119	0,029
K : Ca. 7,6 : 1	

Nr. 4 Frau Klm. Mamma—Ca.	
K.	Ca.
0,15	0,04
0,11	0,003
0,23	0,03
3×0,49	0,026
mittl. Wert 0,16	0,026
K. : Ca. 6,1 : 1	

Nr. 2 Frau Sch. Mamma—Ca.	
K.	Ca.
0,15	0,02
0,15	0,01
0,29	0,03
0,13	0,02
0,14	0,02
0,17	0,01
0,27	0,05
0,28	0,06
0,26	0,07
0,26	0,06
0,47	0,04
0,10	0,007
0,20	0,02
0,25	0,02
0,18	0,02
0,16	0,01
0,20	0,009
17×3,58	0,476
mittl. Wert 0,21	0,028
K. : Ca. 7,8 : 1	

Nr. 3 Frau Kr. Mamma—Ca.	
K.	Ca.
0,46	0,06
0,39	0,03
0,35	0,03
0,45	0,07
0,54	0,05
0,56	0,06
0,71	0,05
0,65	0,06
8×4,11	0,41
mittl. Wert 0,51	0,051
K. Ca. 10 : 1	

Nr. 5 Frau Ha. Mamma—Ca.	
K.	Ca.
0,22	0,02
0,11	0,02
0,27	0,03
0,23	0,03
0,10	0,02
0,09	0,02
0,09	0,02
0,13	0,04
0,14	0,03
0,12	0,01
0,15	0,02
0,25	0,03
0,22	0,02
0,19	0,03
0,21	0,03
0,15	0,02
0,14	0,01
0,17	0,01
0,23	0,04
0,18	0,04
0,18	0,03
0,24	0,04
0,14	0,003
0,18	0,06
24×3,83	0,583
mittl. Wert 0,16	0,0243
K. : Ca. 6,6 : 1	

Nr. 7 Frau J Mamma — Ca.	
K.	Ca.
0,34	0,09
0,14	0,09
0,15	0,08
0,14	0,004
0,11	0,003
0,15	0,005
6×1,03	0,353
mittl. Wert 0,17	0,053
K. : Ca. 2,94 : 1	

Nr. 6 Frau Schw. Mamma—Ca.

K.	Ca.
0,22	0,03
0,25	0,02
0,18	0,02
0,26	0,01
0,27	0,02
0,61	0,03
0,32	0,03
0,14	0,01
0,44	0,05
0,25	0,01
0,15	0,02
0,16	0,02
0,20	0,02
0,21	0,02
14×3,66	0,31
mittl. Wert 0,261	0,0221

K : Ca. 11,8 : 1

Nr. 8 Frau H. Uterus—Ca.

K.	Ca.
0,11	0,01
0,30	0,005
0,12	0,02
0,12	0,01
0,12	0,01
0,27	0,05
0,21	0,02
0,16	0,02
0,25	0,02
9×1,66	0,165
mittl. Wert 0,184	0,0183

K : Ca. 10 : 1

Nr. 9 Frau W. Uterus—Ca.

K.	Ca.
0,24	0,01
0,27	0,02
0,13	0,02
0,25	0,006
0,23	0,02
5×1,13	0,066
mittl. Wert 0,22	0,013

K : Ca. 17 : 1

Nr. 10 Frau Z. Uterus—Ca.

K.	Ca.
0,12	0,07
0,004	0,007
0,009	0,007
0,14	0,006
0,18	0,07
0,10	0,007
0,009	0,008
0,008	0,006
0,13	0,007
0,13	0,006
0,16	0,006
0,08	0,006
0,25	0,02
0,12	0,01
0,06	0,009
0,11	0,008
16×1,625	0,253
mittl. Wert 0,102	0,016

K : Ca. : 6,4 : 1

Frau 11 Frau D. Uterus—Ca.

K.	Ca.
0,35	0,01
0,27	0,08
0,19	0,09
0,24	0,05
0,24	0,06
0,83	0,01
0,10	0,08
0,10	0,07
0,13	0,06
0,13	0,08
0,009	0,006
0,009	0,005
0,22	0,006
0,18	0,006
14×2,998	0,613
mittl. Wert 2,998	0,613

K : Ca. 4,9 : 1

Nr. 12 Frau L. Uterus—Ca.

K.	Ca.
0,47	0,01
0,80	0,01
0,53	0,01
3×1,80	0,03
mittl. Wert 0,6	0,01

K : Ca. 60 : 1

Nr. 13 Frau Sch. Ovarial—Ca.

K.	Ca.
0,15	0,02
0,36	0,03
0,35	0,01
0,44	0,01
0,50	0,01
0,40	0,01
0,67	0,02
7×2,87	0,11
mittl. Wert 0,41	0,016

K : Ca. 26 ; 1

Nr. 14 Frau J. Becken—Sa.		Nr. 15 Frau M. Gesichts—Ca.		Nr. 16 Frau P. Magen—Ca.	
K.	Ca.	K.	Ca.	K.	Ca.
0,28	0,05	0,22	0,03	0,14	0,02
0,28	0,04	0,22	0,05	0,17	0,004
0,27	0,04	0,25	0,04	0,33	0,07
0,24	0,03	0,13	0,02	3×0,64	0,094
0,28	0,04	0,37	0,02	mittl. Wert 0,21	0,031
0,28	0,03	0,25	0,04	K. : Ca. 6,8 : 1	
0,37	0,07	0,17	0,04		
0,31	0,04	0,19	0,06		
0,12	0.02	0,16	0,04		
0,10	0,05	9×1,96	0,34		
0,15	0,01	mittl. Wert 0,22	0,038		
0,20	0,04	K. : Ca. 5,8 : 1			
12×2,88	0,49				
mittl. Wert 0,26	0,045				
K. : Ca. 6,5 : 1					

Abständen möglichst längere Zeit hindurch ausgeführt, um von etwaigen kleineren Änderungen der Kost (mehr oder weniger Vegetabilien) unabhängige Werte zu erhalten.

Die mittleren Ausscheidungswerte für Kalium liegen bei unseren Kranken zwischen 0,102 und 0,6, bei elf Fällen lag derselbe zwischen 0,16 und 0,26. Für den gesunden Menschen werden von Neuberg, Hammarsten, Neubauer, Salikowski u. a. Werte zwischen 0,126 und 0,213 angegeben. Ein deutlicher Unterschied zwischen den Gesunden und den Krebskranken war demnach für Kalium nicht festzustellen.

Die mittleren Ausscheidungswerte für Kalzium lagen bei unseren Kranken zwischen 0,01 und 0,059. In der Literatur werden von den genannten Autoren für den Gesunden Kalziumwerte zwischen 0,006 und 0,033 genannt. Auch hier ist ein deutlicher Unterschied zwischen Gesunden und Tumorkranken nicht vorhanden.

Das Verhältnis von ausgeschiedenem Kalium zu Kalzium zeigt bei unseren Fällen enorme Schwankungen. Als Maximum fanden wir K : Ca = 60 : 1, als Minimum 2,94 : 1. Häufiger waren Werte von 6—8 : 1.

Irgendwelche Gründe für diese großen Differenzen haben wir nicht finden können; weder Art noch Lokalisation des Tumors (Metastasen im Knochensystem) noch Stadium der Erkrankung konnten damit in Verbindung gebracht werden. Nur in zwei Fällen (Nr. 9, 12) waren die ungewöhnlich hohen Ca-Werte aus einem Lokalbefund zu erklären. Es handelte sich bei beiden um ein Carcinom des Uterus mit Perforation in die Harnblase.

Wie der Urinbefund und die Sektion ergab, entleerten sich zerfallende Tumormassen in die Blase. Die große Menge des im Urin gefundenen Calciums stammte also zum Teil aus der Geschwulst selbst.

Somit haben diese Untersuchungen nichts ergeben, was sich in der Richtung einer Differenz zwischen Tumorkranken und Gesunden deuten ließe.

Literatur.

1. *Zondek*, Die Elektrolyte, 1927.
2. *Goldmann*, Studien zur Biologie der bösartigen Neubildungen, 1911.
3. *Dresel* und *Sternheimer*, Kli. Wo., 1925, Nr. 17.
4. *Loeb*, Journ. of gen. phys., 1920, Bd. 3, S. 237.
5. *Kraus* und *Zondek*, Kli. Wo., 1922, Nr. 20.
6. *Warburg*, Biochem. Ztschr., 1921, Bd. 119, S. 134.
7. *Warburg*, Biochem. Ztschr., 1923, Bd. 136, S. 266.
8. *Schade*, Physikal. Chemie in d. inneren Medizin, 1923.
9. *Waterman*, Biochem. Ztschr., 1922, Bd. 133, S. 535.
11. *Solowiew*, Ztschr. f. Krebsforsch., 1924, Bd. 21, S. 456.
10. *W. Meyer*, „Cancer" — New York, 1931.
12. *Rhodenburg* und *Krehbiel*, Journ. Canc. Res., 1922, S. 417.
13. *Margolin*, Ztschr. f. Krebsforsch., 1924, Bd. 21, S. 493.
14. *Keining* und *Hopf*, D.M.W., 1931, Nr. 5, S. 181.
15. *Lieber*, Strahlentherapie, Bd. 20, S. 93.
16. *Beebe* und *Buxton*, Amer. Journ. Physiol., 1904, Bd. 12, S. 109, und 1904, Bd. 12, S. 167.
17. *Clowes* und *Frisbie*, Amer. Journ. Physiol., 1905, Bd. 14, S. 173.
18. *Cattley*, Lancet, 1907, S. 13.
19. *Bricker* und *Lazarus*, Ztschr. f. Krebsforsch., 1931, Bd. 34, S. 57.
20. *Lasnitzki*, Ztschr. f. Krebsforsch. 1928, S. 115.
21. *Lasnitzki*, Ztschr. f. Krebsforsch. 1928, S. 115.
22. *Händel*, Ztschr. f. Krebsforsch., 1924, Bd. 21, S. 281.
23. *Katase*, *Kawamura*, *Mizutami*, Verhdlg. d. japan. pathol. Ges., X. Jahrg., Tokio, 1920, S. 107.
24. *Kanematsu Sugiura* und *Stanley R. Benedikt*, Journ. Canc. Res. 1922, S. 329—362.

25. *Itami*, I.A.M.A., 1919, S. 934.
26. *Auler*, Ztschr. f. Krebsforsch., 1930, Bd. 33, S. 284.
27. *Auler*, Ztschr. f. Krebsforsch., 1930, Bd. 33, S. 284.
28. *Schade*, Ztschr. f. exp. Path. u. Therapie, 1913, Bd. 14, S. 1.
29. *Embden*.
30. *Auler*, Ztschr. f. Krebsforsch., 1930, Bd. 33, S. 286 ff.
31. *Bürger* und *Schlomka*, Ztschr. f. ges. exp. Med., 1928, Bd. 58, S. 710.
32. *Auler*, Ztschr. f. Krebsforsch., 1930, Bd. 33, S. 285.
33. *Rothmann* und *Callenberg*, Kli. Wo., 1923, Nr. 37/38.
34. *Goldzieher*, Verhandlg. d. deutsch. path. Ges., 1912, S. 283.

Lebenslauf.

Unterfertiger ist am 22. Mai 1906 als Sohn des Augenarztes Dr. Martin Müller-Stüler und seiner Ehefrau, geb. Badberg, in Berlin geboren. Er besuchte das Bismarck- und Joachim-Friedrich-Gymnasium zu Berlin-Wilmersdorf, machte dort am 11. März 1924 das Abitur. Er studierte die vorklinischen Semester hindurch in Tübingen, Berlin, Göttingen. In Göttingen absolvierte er das Physikum. Die klinischen Semester über studierte er in Berlin, machte dort am 12. Juli 1930 das Staatsexamen. Das Medizinalpraktikantenjahr wurde zu sechs Monaten an der medizinischen Klinik in Kiel, zu drei Monaten am Krebsinstitut der Charité Berlin und zu drei Monaten an der Augenklinik zu Würzburg verbracht. Unter dem 5. September 1931 erhielt er die Approbation als Arzt.

Berlin, den 2. August 1932.

Martin Müller-Stüler.